

膀胱癌における酵素学的研究

第2編 膀胱癌患者の糖負荷による血清 cholinesterase
および transaminase の変動について

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

森 浩 一*

ENZYMOLOGICAL STUDIES IN TUMOR OF THE BLADDER

PART II. CHANGES OF SERUM CHOLINESTERASE
AND TRANSAMINASE ON SUGAR LOADING
IN THE PATIENTS WITH TUMOR OF THE BLADDER

Koichi MORI

*From the Department of Urology, Hiroshima University Medical School**(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

In spite of many enzyme-chemical studies on cancer-bearing individuals, no cancer-specific enzyme has been found. In this second report of enzymological studies in tumor of the bladder, cholinesterase and transaminase levels of the patients were investigated particularly under sugar loading condition.

The subjects included pretreatment bladder tumors 46 (34), post-treatment 14(14), and controls 36 (12). The number in the parenthesis indicates those in which changes of the enzyme levels after the sugar loading could be followed.

The method of sugar loading and of sampling the blood were as same as in the previous study (Part I). Cholinesterase level was measured by phenol red indicator colorimetry (Shibata's method) and transaminase level (GOT and GPT) by Reitman-Frankel's method.

1) Resting level of cholinesterase was significantly low in the pre-treatment bladder tumor group compared with the control group. Percentage of cases with abnormally low level, however, remained 19.5%. In the high stage group it was significantly low compared with the low stage group ($p < 0.05$). In the high grade group, it was slightly lower than in the low grade group.

2) As to transaminase level (GOT and GPT), there was no significant difference between the pre-treatment bladder tumor group and the control group. Percentage of the cases showing abnormally high or low transaminase level did not differ between two groups. Stage or malignancy also had no relation with transaminase level.

3) Sugar loading test did not produce obvious changes both in the pre-treatment bladder tumor as well as in the control group. Percentage of cases showing the changes over 20% range did not differ between two groups. This was same as to stages and grades of the tumors.

4) No obvious changes of GOT and GPT level were noted on sugar loading both in the pre-treatment bladder tumor and the control group. Percentage of cases showing wide range changes

* 現職 県立広島病院泌尿器科

did not differ between two groups. The high stage or high grade group showed slight elevation of GOT and GPT after sugar loading, but the low stage or low grade group showed no remarkable changes.

5) The post-treatment bladder tumor group showed the higher cholinesterase level close to the control group level. No changes were observed after sugar loading.

6) Transaminase level (GOT and GPT) of the post-treatment group showed the same pattern as that of the pre-treatment group. Cholinesterase is known as one of the few enzymes whose blood level decrease in the cancer-bearing individuals. It also decreases in hepatocellular damage and some of researchers point out the secondary hepatic damage in the cancer-bearing individuals as a cause of cholinesterase depression, and some others advocate tumor itself as a cause. In this study, all the cases had normal liver function. This suggests that significantly low cholinesterase level in the bladder tumor group might be the result of presence of cancer. The lower cholesterol level was seen along with progression of malignancy or stage of cancer. This was a same finding with previous report by other investigators. It was, however, impossible to observe the significant drop of cholinesterase on sugar loading test as Mustea did.

Transaminase level in cancer-bearing individuals without metastases to the liver has been said to be within normal range by Shinsky et al and West and Zimmerman. In this study, GOT and GPT were mostly within normal limits in bladder tumors with few occurrence of abnormal value. Transaminase level was thought to be of little significance in diagnosis of bladder tumor not only in the static state but in the dynamic test under sugar loading.

緒 言

担癌生体における酵素化学的研究が Warburg¹⁾ 以来注目されるようになり、多くの基礎的研究がおこなわれたが現在なお癌全体に共通の特異性を有する酵素は発見されていない。このことは癌診断における酵素診断の限界ともなっている。著者は第1編において膀胱癌患者における糖質代謝関連酵素としての SLDH, SLDH-V 分画を静的ならびに動的状態における検討をおこなって、非腫瘍群との間に有意の差を認め、とくに糖負荷により SLDH および SLDH-V 分画が未治療膀胱癌群において特異的に低下することを発見した。そこで今回は脂質代謝、蛋白質代謝関連酵素として cholinesterase および transaminase をとりあげ、これらについて同様の検討をおこなった。

癌の進展に伴って宿主組織では負の窒素平衡をきたすという Mider²⁾ の説があるが、癌組織が宿主の血漿蛋白の量的、質的变化をきたし、ひいては血清諸酵素の変動をもたらすことが予想される。

血清 cholinesterase はネフローゼ症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病などで上昇し、肝疾患、重症消耗性疾患、悪性腫瘍患者で低下することが知られているが、泌尿器科領域での検討は少ない。悪性腫瘍患者における cholinesterase 低下の原因についてはじゅうぶん解明されていないが、腫瘍の存在による二次的肝機

能障害のためとする者もある³⁾。現在各種疾患の補助的診断法の一つとして広く応用されているが、悪性腫瘍診断の面においてはそれほど評価されていないのが現状であろう。

transaminase については各種の肝、心疾患においてその値の増大することが内科方面で注目され⁴⁾、また外科領域においても肝外腫瘍の約20%で上昇がみられ、肝転移のある場合は約50%で異常高値をきたすことが報告されてきた。しかし泌尿器科領域の悪性腫瘍に関して transaminase についての検討はない。

本酵素はすこしの刺激によっても鋭敏に反応するため、正常と病的状態における代謝面のわずかな差を明らかにできるが、その反面に条件の微細な変化によってもその値に変動が起こることが報告されている⁵⁾。

今回第2編においては膀胱癌患者における cholinesterase および transaminase 値を測定するとともに、静的状態のみでは明らかにできない疾患による差異を明らかにすべく第1編と同様の糖負荷による動的な追求をおこなった。その臨床実験の成績をここに報告する。

I. 研究方法

1. 研究対象

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した未治療膀胱癌患者、根治的治療後1カ年以上臨床的に

再発のみられない膀胱癌患者および陰嚢水腫、膀胱頸部硬化症などの限局性非増殖性疾患をもつが、全身疾患のない対照群の3群である。第1編と同じ症例に加えてその後の症例も加わって糖負荷前値の検討は cholinesterase, transaminase 値ともに症例数は増加している。すなわち糖負荷前値検討の症例数は以下のとおりである。

cholinesterase 値では未治療膀胱癌患者46例（男子38例，女子8例），根治的治療後の患者12例（男子11例，女子1例）および対照群32例（男子24例，女子8例）でその平均年齢はそれぞれ67.4（R=48~79）歳，60.3（R=48~73）歳，51.3（R=23~71）歳であった。

transaminase 値では未治療膀胱癌患者34例（男子26例，女子8例），根治的治療後の患者14例（男子13例，女子1例）および対照群36例（男子27例，女子9例）でその平均年齢はそれぞれ67.8（R=48~79）歳，61.4（R=48~74）歳，51.5（R=23~73）歳であった。

糖負荷による変動追求は cholinesterase 値が未治療膀胱癌群34例（男子26例，女子8例），根治的治療後群12例（男子11例，女子1例），対照群12例（男子9例，女子3例）についておこなった。

また transaminase 値は膀胱癌群34例（男子26例，女子8例），根治的治療後群14例（男子13例，女子1例），対照群12例（男子9例，女子3例）についておこなった。

2. 糖負荷方法と検査資料採取

研究対象患者はすべて入院のうえ実験第1日および第2日の48時間にわたって第1編⁶⁾でおこなったと同様の食餌摂取，糖負荷をおこない，同様の時刻に血液採取し cholinesterase 値，transaminase 値測定の資料とした。

3. 測定方法

血液採取後直ちに血清を分離し測定に供した。cholinesterase 値測定は柴田法¹¹⁾に準じてフェノールレッド指示薬比色法にておこなった。また transaminase 値は GOT, GPT を Reitman-Frankel 法⁷⁾に準じておこない，島津 QV-50 光電比色計を用いて測定した。

4. 膀胱癌の進展度および悪性度の検討

第1編⁶⁾と同様に病期を Jewett の方法により，悪性度を Broders の方法で分類し，得られた成績を比較検討した。

cholinesterase 値の糖負荷前検討では low stage 18例，high stage 28例，また low grade 18例，high

grade 28例であった。

transaminase 値の糖負荷前検討では low stage 14例，high stage 20例，また low grade 13例，high grade 21例であった。

II. 実験成績

1. 膀胱癌患者の治療前の cholinesterase 値について (Table 1)

膀胱癌総症例の cholinesterase 値（以下 ChE と略記する）は 0.11~1.01 Δ pH に分布しその平均値は 0.63 Δ pH であった。一方，対照群では 0.42~1.12 Δ pH に分布し平均値は 0.87 Δ pH であり，膀胱癌群は対照群に比し低い値を示し，その差は有意であった（ $P < 0.05$ ）。

次に異常値を示した割合についての検討であるが，著者の測定法において対照群の平均値 ± 2 S. D. である 0.45~1.25 Δ pH を正常値とした。0.45 Δ pH 以下の異常低値を示す症例は膀胱癌群で46例中9例（19.5%），対照群では32例中2例（6%）と腫瘍群に低値を示すものが多かったがその差は有意でなかった。

A) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では 0.40~1.01 Δ pH に分布し，その平均値は 0.72 Δ pH，high stage では 0.11~0.89 Δ pH に分布し，その平均値は 0.58 Δ pH と進行例では非進行例に比し低い値を示しその差は有意であった（ $P < 0.05$ ）。一方異常低値を示した症例は low stage では18例中1例（5.5%），high stage では28例中8例（28.5%）と進行例に低値を示すものが多かった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade では 0.39~1.01 Δ pH に分布しその平均値は 0.69 Δ pH，high grade では 0.11~0.98 Δ pH に分布しその平均値は 0.60 Δ pH と悪性度の高いものでやや低かった。症例別では異常低値を示した症例は low grade では18例中2例（11.1%），high grade では28例中7例（25%）と悪性度の高いものに低値を示すものが多かった。

2. 膀胱癌患者の治療前 transaminase 値について
1) GOT 値について (Table 2)

膀胱癌患者総症例の GOT 値は 8~41 KU/ml に分布し，その平均値は 23.0 KU/ml であった。一方，対照群では 7~40 KU/ml に分布し，平均値は 25.1 KU/ml であり，膀胱癌群との間に有意の差はみられなかった。

著者の測定法において対照群の平均値 ± 2 S. D. である 12~38 KU/ml を GOT の正常値とした。

異常低値を示すものは Table 2 に示すように，む

Table 1. 未治療膀胱癌患者の cholinesterase 値

症 例	症 例 数 (平均年齢) 男, 女	mean ± S.E. ΔpH	異常値を示した症例数	
			異 常 高 値	異 常 低 値
対 照 群	32 {M: 24 (51.3) {F: 8	(R=0.42~1.12) 0.87±0.054	0	2 (6%)
膀胱癌総症例	46 {M: 38 (67.4) {F: 8	(R=0.11~1.01) 0.63±0.027	0	9 (19.5%)
low stage	18 (65.1)	(R=0.40~1.01) 0.72±0.036	0	1 (5.5%)
high stage	28 (68.7)	(R=0.11~0.89) 0.58±0.029	0	8 (28.5%)
low grade	18 (65.3)	(R=0.39~1.01) 0.69±0.042	0	2 (11.1%)
high grade	28 (68.4)	(R=0.11~0.98) 0.60±0.031	0	7 (25%)

Table 2. 未治療膀胱癌患者の GOT 値

症 例	症 例 数 (平均年齢) 男, 女	mean ± S.E. KU/ml	異常値を示した症例数	
			異 常 高 値	異 常 低 値
対 照 群	36 {男: 27 (51.5) {女: 9	(R=7~40) 25.1±1.26	3 (8.3%)	2 (5.5%)
膀胱癌総症例	34 {男: 26 (67.8) {女: 8	(R=8~41) 23.0±1.37	3 (8.8%)	5 (14.7%)
low stage	14 (65.1)	(R=8~39) 24.6±2.5	2 (14.3%)	2 (14.3%)
high stage	20 (68.2)	(R=9~41) 21.9±1.6	1 (5%)	3 (15%)
low grade	13 (65.3)	(R=9~40) 26.0±1.9	2 (15.4%)	1 (7.7%)
high grade	21 (68.9)	(R=8~41) 21.2±1.8	1 (4.7%)	4 (19%)

しる膀胱癌群にやや多くみられた。一方、異常高値を示す症例は膀胱癌群と対照群の間で差はみられなかった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では 8~39 KU/ml に分布し、その平均値は 24.6 KU/ml、high stage では 9~41 KU/ml に分布し、平均 21.9 KU/ml と非進行例がやや高い値を示したがその差は有意でなかった。

症例別に検討し異常低値を示した症例数、異常高値を示した症例数とも Table 2 に示すように low stage 群と high stage 群の間に明らかな差は認められなかった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade では 9~40 KU/ml に分布し平均 26.0 KU/ml、high grade では 8~41 KU/ml に分布し、平均 21.2 KU/ml と悪性度の高い群でむしろ低値を示した。

症例別検討で異常低値を示した症例数は Table 2 にあるように悪性度の高いものに多くみられた。異常高値を示した症例数は両群の間に大きな差を認めなかった。

2) GPT 値について (Table 3)

膀胱癌患者総症例の GPT 値は 6~36 KU/ml に分布し平均値は 18.1 KU/ml であった。一方、対照群では 7~33 KU/ml で平均値は 19.8 KU/ml と両群の間に明らかな差は認められなかった。

著者の測定法において対照群の平均値±2 S. D. である 9~31 KU/ml を GPT の正常値とした。

症例別に検討して、異常高値、異常低値を示した症例数とも Table 3 に示すように両群の間に差はみられなかった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では 7~36 KU/ml に分布し平均値は 19.1 KU/ml、high stage では 6~33 KU/ml に分布し平均

Table 3. 未治療膀胱癌患者の GPT 値

症 例	症 例 数 (平均年齢) 男 女	mean ± S.E. KU/ml	異常値をしめした症例数	
			異 常 高 値	異 常 低 値
対 照 群	36 (51.5) {男: 27 女: 9}	(R=7~33) 19.8±1.1	2 (5.5%)	3 (8.3%)
膀胱癌総症例	34 (67.8) {男: 26 女: 8}	(R=6~36) 18.1±1.2	3 (8.8%)	4 (11.8%)
low stage	14 (65.1)	(R=7~36) 19.1±2.1	2 (14.3%)	2 (14.3%)
high stage	20 (68.2)	(R=6~33) 17.3±1.3	1 (5%)	2 (10%)
low grade	13 (65.3)	(R=6~36) 19.4±1.9	2 (15.4%)	1 (7.7%)
high grade	21 (68.9)	(R=7~33) 17.2±1.4	1 (4.8%)	3 (14.3%)

値は 17.3 KU/ml と、GOT 値の場合と同様に非進行例が高い値を示したがその差は有意でなかった。

異常値を示す症例を各群別に検討したが Table 3 にみられるように両群の間に有意の差を認めなかった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade では 6~36 KU/ml に分布し平均値は 19.4 KU/ml, high grade では 7~33 KU/ml に分布し、平均値は 17.2 KU/ml と悪性度の低い群でむしろやや高値を示したがその差は有意でなかった。

症例別に検討しても悪性度の高い群と低い群との間に Table 3 に示すように明らかな差は認めなかった。

3. 未治療膀胱癌患者の cholinesterase 値の糖負荷による変動について (Table 4, Fig. 1)

未治療膀胱癌患者の糖負荷にともなう ChE の変動は Table 4 と Fig. 1 に示すように明らかな変動がみられなかった。一方対照群でもやはり明らかな変動

を示さなかった。

症例別にみて48時間後の値が負荷前より20%以上低下した症例が膀胱癌群では34例中4例 (11.7%)、対照群では12例中0例 (0%)、一方20%以上増加した症例は膀胱癌群では34例中3例 (8.8%)、対照群では12例中2例 (16.7%) と両群の間に有意の差を見いだしえない成績であった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

病期別に分けて検討しても low stage, high stage とともに Table 4, Fig. 1 にみられるように明らかな変動の差がみられなかった。

また症例別に検討して48時間後の値が負荷前に比し20%以上変動した症例数も両群の間でほとんど差がみられなかった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

Table 4 にみられるように悪性度の高い群でやや低

Table 4. 糖負荷にともなう cholinesterase 値の変動

(mean ± S.E. 4pH で示す)

症 例	症 例 数 (平均年齢)	負 荷 前 値	負 荷 開 始 後 24時間	負 荷 開 始 後 48時間
対 照 群	12 (50.2)	(R=0.43~1.11) 0.85±0.059	(R=0.44~1.12) 0.84±0.065	(R=0.43~1.09) 0.87±0.067
未 治 療 膀 胱 癌 群	34 (67.8)	(R=0.11~1.01) 0.67±0.029	(R=0.13~1.03) 0.65±0.026	(R=0.12~1.01) 0.65±0.027
low stage	14 (65.1)	(R=0.40~1.01) 0.75±0.037	(R=0.39~1.02) 0.72±0.037	(R=0.42~0.98) 0.71±0.036
high stage	20 (68.2)	(R=0.11~0.90) 0.63±0.034	(R=0.13~1.03) 0.61±0.033	(R=0.12~1.01) 0.62±0.037
low grade	13 (65.3)	(R=0.39~1.01) 0.70±0.043	(R=0.13~0.99) 0.67±0.037	(R=0.45~1.01) 0.70±0.084
high grade	21 (68.9)	(R=0.11~0.98) 0.66±0.039	(R=0.16~1.03) 0.64±0.037	(R=0.12~0.98) 0.63±0.032
膀 胱 癌 治 療 後 群	14 (61.4)	(R=0.45~1.05) 0.78±0.040	(R=0.44~1.02) 0.79±0.045	(R=0.48~1.03) 0.78±0.047

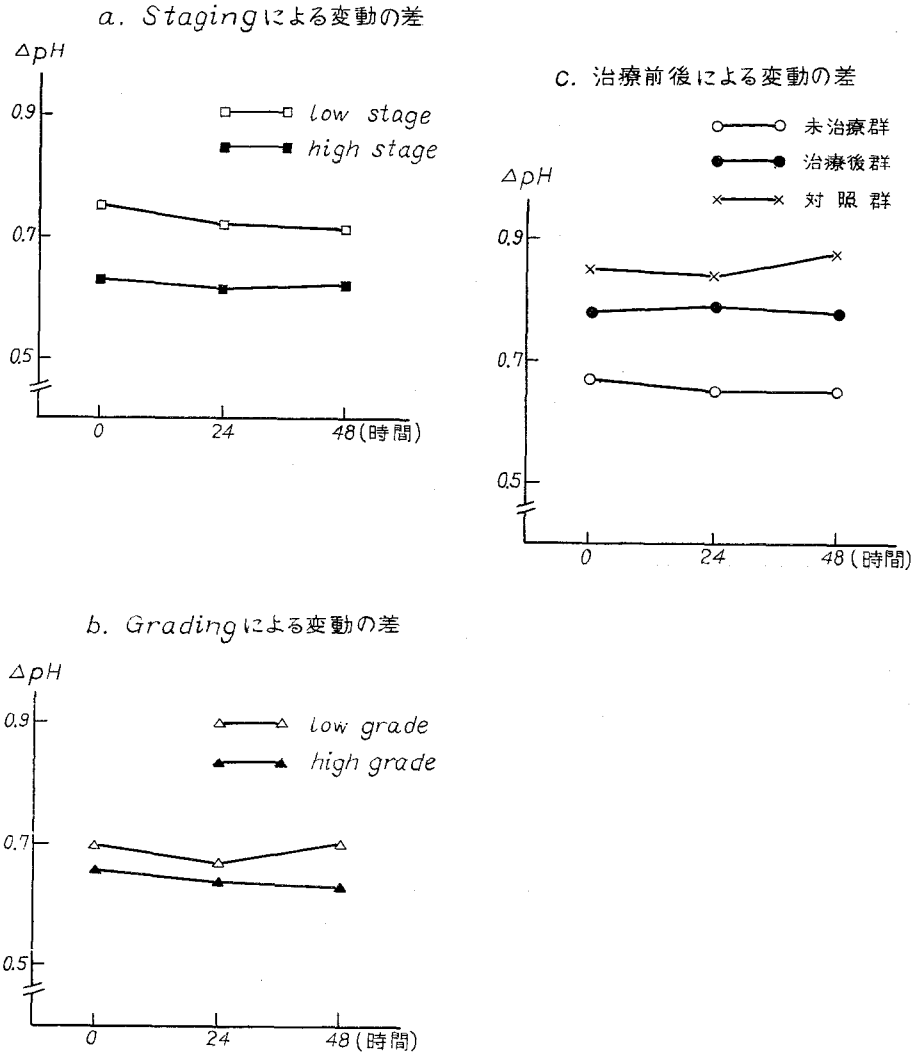


Fig. 1. 糖負荷による cholinesterase 値の変動

下傾向がみられたが有意の変動ではなかった。

48時間後の値が負荷前に比し20%以上変動した症例数も両群の間で差がなかった。

4. 未治療膀胱癌患者の transaminase 値の糖負荷による変動について

1) GOT 値について (Table 5, Fig. 2)

糖負荷にともなう変動は平均値で比較した場合 Table 5, Fig. 2 に示すように膀胱癌群、対照群ともほとんど認められなかった。

症例別に検討してみると48時間後の値が負荷前に比し20%以上変動した症例数が膀胱癌群では34例中10例 (29.4%), 対照群では12例中2例 (16.9%) に増加を認め、一方、膀胱癌群で34例中7例 (20.6%), 対照

群で12例中1例 (8.3%) に減少を認め、膀胱癌群で変動するものが多かったが、両群間の差は有意ではなかった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では Table 5, Fig. 2 にみられるようにやや低下傾向を認め、high stage では逆に増加傾向を認めた。しかし両群とも糖負荷にともなう負荷前値に対する有意の変動ではなかった。

症例別検討では48時間後の値が負荷前値に比し20%以上増加した症例数は low stage が14例中1例 (7.1%), high stage が20例中9例 (45%) と病期の進行したものに上昇するものが多かった。

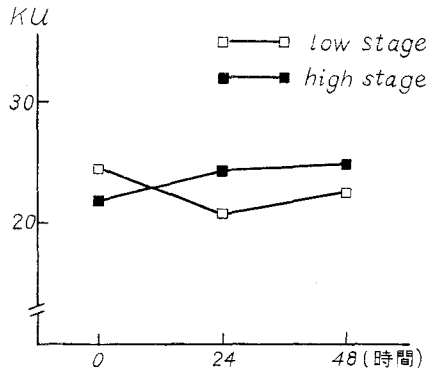
反対に20%以上減少したものは low stage が14例中

Table 5. 糖負荷にともなう GOT 値の変動

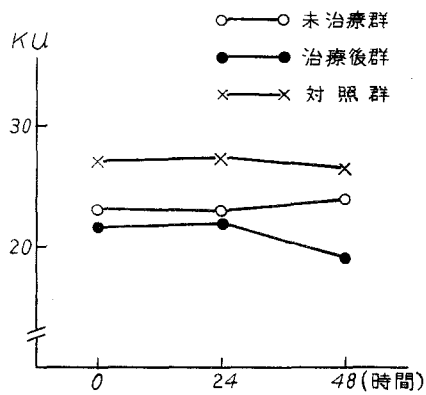
(mean±S.E. KU/ml 以示す)

症 例	症 例 数 (平均年齢)	負 荷 前 値	負 荷 開 始 後 24時間	負 荷 開 始 後 48時間
対 照 群	12 (50.2)	(R=7~39) 27.2±3.6	(R=8~40) 27.3±2.9	(R=8~42) 26.4±2.3
未 治 療 膀 胱 癌 群	34 (67.8)	(R=8~41) 23.0±1.37	(R=8~43) 22.9±1.38	(R=7~45) 23.9±1.53
low stage	14 (65.1)	(R=8~39) 24.6±2.5	(R=8~40) 20.8±1.8	(R=7~43) 22.6±2.5
high stage	20 (68.2)	(R=9~41) 21.9±1.6	(R=9~43) 24.4±1.9	(R=8~45) 24.8±1.9
low grade	13 (65.3)	(R=9~4) 26.0±1.90	(R=8~41) 22.8±1.4	(R=9~43) 24.5±1.8
high grade	21 (98.9)	(R=8~41) 21.2±1.7	(R=9~43) 23.0±2.1	(R=7~45) 23.5±2.2
膀 胱 癌 治 療 後 群	14 (61.4)	(R=9~41) 21.7±1.4	(R=8~40) 22.5±2.2	(R=9~42) 19.8±1.5

a. Stagingによる変動の差



c. 治療前後による変動の差



b. Gradingによる変動の差

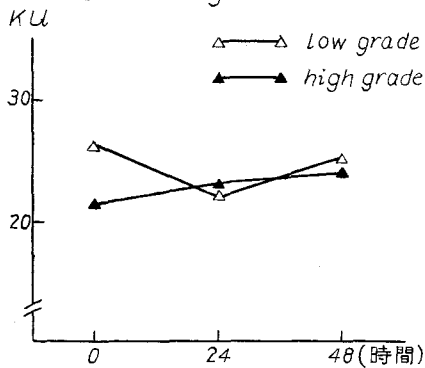


Fig. 2. 糖負荷による GOT 値の変動

4例（28.6%）、high stage が20例中3例（15%）と非進行例に多くみられたが大差ないといえる成績であった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

Table 5, Fig. 2 にみられるように low grade ではやや低下傾向、high grade では逆にやや上昇傾向を示したがその変動は糖負荷前値に比していずれも有意でなかった。

症例別では48時間後の値が負荷前値に比し20%以上増加した症例数は low grade が13例中2例（15.3%）、high grade が21例中8例（38%）と悪性度の高い群に増加するものが多くみられた。

逆に20%以上減少した症例数は low grade が13例中4例（30.8%）、high grade が21例中3例（14.3%）と悪性度の低いものに多くみられたが有意の差ではなかった。

2) GPT 値について (Table 6, Fig. 3)

糖負荷にともなう変動は GOT 値の場合と同様に平均値で比較した場合、Table 6, Fig. 3 に示すように増加傾向を認めたが、48時間後の値は負荷前値に比し有意の変動ではなかった。対照群でもやはりわずかな上昇傾向を認めたがその変動は有意でなかった。

48時間後の値が負荷前に比し20%以上増加した症例数は膀胱癌群では34例中10例（29.4%）、対照群では12例中3例（25%）と両群の間に明らかな差はみられなかった。

逆に20%以上減少した症例数は膀胱癌群で34例中6例（17.6%）、対照群では12例中1例（8.3%）と膀胱癌群にやや多くみられた。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage に比し進行群 high stage では Table 6, Fig. 3 にみられるように GOT 値と同様に上昇傾向が認められたが48時間後の値は負荷前値に比し有意の変動ではなかった。

症例別にみると48時間後の値が負荷前値に比して20%以上増加した症例数は low stage が14例中3例（21.4%）、high stage では20例中7例（35%）と進行例にやや多くみられた。一方20%以上減少した症例数は low stage では14例中3例（21.4%）、high stage では20例中3例（15%）と両群の間に大きな差はみられなかった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

Table 6, Fig. 3 にみられるように low grade では明らかな変動がみられなかったが、high grade では増加傾向がみられた。しかし48時間後の値は負荷前値に比し有意の増加ではなかった。

48時間後の値が負荷前値に比し20%以上増加した症例数は low grade が13例中3例（23%）、high grade が21例中7例（33%）と悪性度の高いものに上昇するものが多かった。一方20%以上減少した症例数は low grade が13例中4例（30.8%）、high grade が21例中2例（9.5%）と悪性度の低いものに多くみられた。

5. 膀胱癌の根治的治療後の患者における糖負荷による ChE 値の変動について (Table 4, Fig. 1)

この群の負荷前、24時間後、48時間後の変動は平均値でそれぞれ 0.78 ΔpH, 0.79 ΔpH, 0.78 ΔpH であった。負荷前値は治療前膀胱癌患者のそれより高値で対照群により近い値であり、また糖負荷による変動もほとんどみられなかった。症例別にみても48時間後の値が負荷前値に比し20%以上変動した症例はみられな

Table 6. 糖負荷にともなう GPT 値の変動

(mean±S.E. KU/ml で示す)

症 例	症 例 数 (平均年齢)	負 荷 前 値	負 荷 開 始 後 24時間	負 荷 開 始 後 48時間
対 照 群	12 (50.2)	(R=7~33) 19.0±2.4	(R=7~34) 20.8±3.0	(R=6~33) 20.9±2.4
未 治 療 膀 胱 癌 群	34 (67.8)	(R=6~36) 18.1±1.1	(R=7~38) 18.1±1.4	(R=7~41) 19.8±1.5
low stage	14 (65.1)	(R=7~36) 19.1±2.1	(R=7~37) 17.5±2.6	(R=8~38) 19.8±2.5
high stage	20 (68.2)	(R=6~33) 17.3±1.3	(R=8~38) 18.5±1.7	(R=7~41) 19.8±2.0
low grade	13 (65.3)	(R=6~36) 19.4±1.9	(R=8~38) 18.7±2.4	(R=8~39) 20.2±2.0
high grade	21 (68.9)	(R=7~33) 17.2±1.4	(R=7~36) 17.7±1.8	(R=7~41) 19.9±2.2
膀 胱 癌 治 療 後 群	14 (61.4)	(R=7~34) 17.2±1.5	(R=8~34) 18.5±1.5	(R=7~36) 17.6±1.9

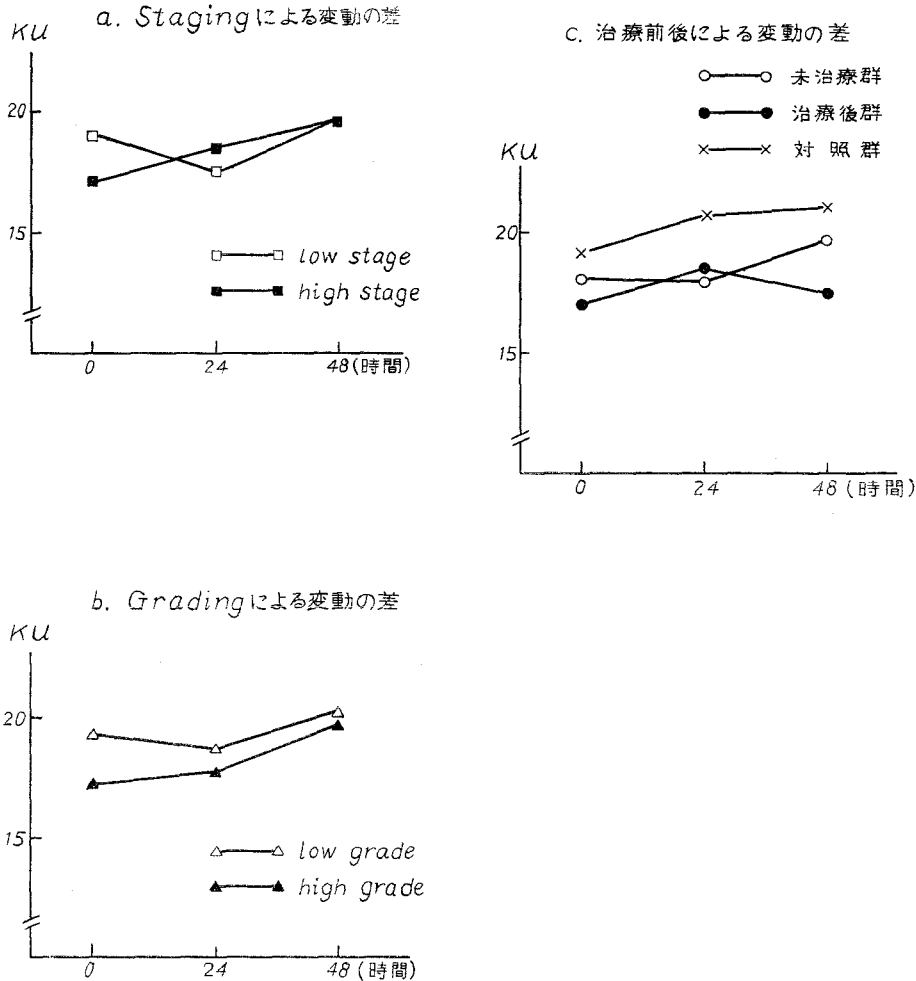


Fig. 3. 糖負荷による GPT 値の変動

った。

6. 膀胱癌の根治的治療後の患者における糖負荷による transaminase 値の変動について

1) GOT 値について (Table 5, Fig. 2)

検査をおこないえたのは14例であるが、Table 5, Fig. 2 にみられるように治療前膀胱癌群と大差ない変動しか認められなかった。

48時間後の値が負荷前値より20%以上増加した症例数は14例中1例 (7.1%)、逆に20%以上減少した症例数は14例中1例 (7.1%) と未治療膀胱癌群に比し変動するものが少なかった。

2) GPT 値について (Table 6, Fig. 3)

Table 6, Fig. 3 にみられるようにやはり糖負荷前値の比較においても、糖負荷による変動の比較においても未治療群との間に明らかな差を認めることができ

なかった。

症例別に検討しても48時間後の値が負荷前値に比し20%以上増加した症例数は14例中2例 (14.2%)、20%以上減少した症例数は14例中1例 (7.1%) と未治療膀胱癌群に比し変動するものが少なかった。

III. 考 察

A. 担癌生体における血清 cholinesterase 値について

生体内には2種類の cholinesterase が存在することが知られている。すなわち神経系、筋肉、赤血球などに含まれる true cholinesterase (acetyl-cholinesterase ともいわれている)と、血清、肝などに含まれる pseudo-ChE である。前者は acetylcholine を特異的に choline と酢酸に分解し、後者は acetylcholine 以外の種々の

cholinester, 非 choline 性のエステルを分解するとされてきたが, なおその生理的役割は不明の部分も少なくない. したがって血清中の ChE はすべて pseudo-ChE で肝臓でつくられて血液中に放出されるといわれてきたが⁹⁾, 黒瀬^{9,10)}は各種疾患の pseudo-ChE 値を測定し検討した結果必ずしも肝疾患にのみ特有の変化をきたすのではないとした. さらに臨床例およびイヌにおいて体内各部位の pseudo-ChE (以下 ChE とする) 値の較差, 臓器分布を検討, すなわち電気泳動法, ゲル濾過法を利用し, 血漿, 各種臓器の蛋白, ChE 値の関係を分析した結果 ChE の肝供給源説に否定的な見解を報告している. 今後の検討が必要であろう.

ChE の正常値に関しては $4pH=0.8\sim 1.1$ (高橋, 柴田法^{8,11)}, $4pH=0.63\sim 1.0$ (Michel 法¹²⁾) とされているが, 著者の場合柴田法で対照群の平均値 $\pm 2S.D.$ で $0.45\sim 1.25$ $4pH$ とやや広い範囲に分布した. ただ対照群の平均値は 0.87 $4pH$ で柴田らの成績と一致した.

ChE は担癌生体の血中で減少する数少ない酵素の1つであるが, 肝実質障害で低下することが多く^{8,11,13,14)}, すでに述べたように二次的肝機能障害のためとするものも多い⁹⁾. 一方胃癌患者では他の肝機能検査が正常でも ChE 値の低下することが知られている⁸⁾. Westone ら¹⁵⁾は肝疾患のない208名の各種腫瘍患者について ChE 値および各種肝機能検査を併用し詳細な検討をおこない, 他の肝機能検査値と ChE 値低下との間に有意の関係がないし, 病変の進行した癌患者においてかえって ChE 低値と他の検査値との間に関連が少ないことなどから ChE 値の低下は腫瘍そのものに帰因するのではないかと述べている. しかしかれらもその本態まで解明するには至っていないが, ある種の inhibitor を想定している. 著者の症例は全例とも明らかな肝機能障害のないものを対象としており, それで対象群に比し膀胱癌群では有意に低い ChE 値を得たことはこの変化が担癌生体に特有のものと考えてもよいのではなからうか. さらに病変の進展に伴って ChE 値の低下がみられたが, これも先人の成績と一致した^{15,16)}. 腫瘍の進展に伴う栄養不良状態 (悪液質) が大きな要因であろうが, Westone ら¹⁵⁾も二次的肝機能障害よりは腫瘍による ChE の合成素材を含む蛋白質の代謝障害を大きな要因にあげている.

齊藤ら¹⁷⁾は本酵素活性値と肉眼的腫瘍所見などを比較検討して, 本酵素が癌の進展と密接な関係があることを報告している. 一方, 菅原¹⁸⁾は血清エステラーゼ活性値, その電気泳動像を担癌動物で検討した

が, 担癌動物での ChE 低下の本態まで解明するに至っておらず, 結局現時点で担癌生体における ChE 値低下の意義は不明というべきであろう.

次に静的状態ではつきりしない変化が動的状態ではつきりするかどうか検討すべく糖負荷試験をおこなったが, Mustea¹⁹⁾のように糖負荷にともなう ChE 値の有意の低下を観察することができなかった. Mustea は腫瘍患者において糖負荷にともなう ChE 値の有意の低下を報告している. かれによれば糖質の負荷は腫瘍における解糖の水準, リズムを刺激することにより, ChE の合成素材を含む蛋白質をはじめとした種々の物質の代謝過程の混乱をひき起こし, その結果として血清中の ChE 値の変動をきたすことを想定した. しかもかれの実験成績は種々の臓器の種々の段階の腫瘍患者を対象症例としたものなので, この糖負荷による ChE 値の低下は腫瘍に共通の行動とした. しかるに著者の症例では病期別, 悪性度別に分けて検討しても有意の変化を見いださえず, 静的状態における検討以上の癌診断に対する示唆は得られなかった. Mustea の成績においても対照群にも ChE 値の低下を認めており, 糖負荷試験の診断的価値は限定されたものとなっている. 結局 ChE に関しては担癌生体であることに加えて, 全身の中毒性障害, 悪液質などの要素が加わっており, 今後別の面からの追求が待たれる.

B. 担癌生体における血清 transaminase 値について

アミノ酸と α -keto 酸の transamination に関する transaminase には数多くのものが知られてきたが, このうちでもっともよく知られたものが GOT, GPT で, このものはいずれも生体内に広く分布し, とくに肝, 心, 腎などに多く含まれている. 近年外科的侵襲に伴う本酵素の変動が注目されるようになり^{5,20)}, 泌尿器科領域でも川野ら (1970)²¹⁾の報告がみられる. 一方本酵素を用いて良性腫瘍と悪性腫瘍を鑑別せんとする試みは, 本酵素の泌尿器系腫瘍における病的状態での特異性の検討があまりおこなわれておらず, 病的状態での検討がさらに期待される.

GOT, GPT の正常値に関しては GOT $10\sim 40$ KU/ml, GPT $8\sim 30$ KU/ml とするものが多く²²⁻²⁴⁾, 自験例でも GOT $12\sim 38$ KU/ml, GPT $9\sim 31$ KU/ml であり先人の成績にはほぼ一致した. 各種癌患者中肝転移を認めた16例中13例に GOT 値の上昇をみたのに, 転移のない14例では全例正常範囲であったとする Shinsky ら²⁵⁾の報告, また肝転移のないときは GOT, GPT などの上昇は少ないとする West & Zimmerman²⁶⁾の報告があるが, 自験例でも膀胱癌群では対照群

に比しむしろ低い値を示したものの正常範囲内にあり、これら先人の成績に一致した。さらに血清中 transaminase 値が腫瘍の成長過程と逆の関係にあり、増殖の速いものでは transaminase 値の増加が比較的弱かったのに対し、Morris 5123 肝腫瘍では正常値の30～40倍にも増加したとの Dyer²⁷⁾ の報告があるが、自験例では膀胱癌群は対照群に比しやや低い値を示したことはこれを支持するものである。しかし異常値を示したものは GOT で異常低値14.7%，異常高値8.8%，GPT で異常低値11.8%，異常高値8.8%と少なく、膀胱腫瘍の診断にとって transaminase 値のもつ意味が少くないといえる成績である。悪性度との関係でみると GOT において high grade では low grade に比し低い成績が得られ、腫瘍の悪性度の差異による transaminase 値の変動は存在するが必ずしも増加するものでないことが知られ、やはりすでに述べた Dyer らの報告に一致する成績といえる。また病変の進展度との関係について、限局性腫瘍では全例正常値を示し、進行したものでも23%に transaminase 値の異常高値を証明したに過ぎないとした Brindley²⁸⁾ の報告、あるいは原発性腫瘍を有する患者の10%、転移のある場合でも25%に異常値を認めたに過ぎないとした Mustea²⁹⁾ の報告もあるが、自験例では low stage で14.3%，high stage でも15%に異常値を認めたにすぎなかった。すなわち病変の進展度により transaminase 値の変動はほとんどみられないという点で自験例の成績は先人のそれと一致したが、異常低値を示したことで一致せず、転移のないときは進行しても生体全体に占める割合の少ない膀胱癌のような場合の酵素診断の限界を示すものであろう。

治療方法の差に伴う変動に関しては放射線治療によって低下することが多かったのに対し、手術療法後は transaminase 値の低下がほとんどみられなかったとの報告があるが³⁰⁾、自験例の治療後群はすべて手術療法後であり、対照群に比し低い値を示したものの治療前に比し変動なしといえる成績で、術後肝合併症を伴いやすいことと合せて、今後さらに検討が必要と思われる。

次に糖負荷による変動について検討してみると、各群の患者について平均値で transaminase 値を比較してみると、負荷前値に比し糖負荷状態では軽度の増加がみられた。しかしこの増加は34例中10例(29.4%)と少なく、手術可能な時期すなわち自験例での low stage に相当する症例においても48時間後に87%に増加が起ったとの Mustea²⁹⁾ の報告を支持するものではなかった。もっとも Mustea の報告では転移のある症例で

は45%、非腫瘍性疾患(胃、十二指腸潰瘍)で100%に増加がみられ必ずしも一貫性のある成績は得られていない。hyperglycemic の状態では腫瘍組織の代謝は呼吸より解糖が優先することが知られてきたが、自験例では進行したもので、また悪性のものでは transaminase 値の糖負荷に伴う上昇が強かったことは悪性腫瘍の場合糖負荷によってエネルギー代謝により強い影響を受けたことを示すものである。しかし術後再発のない治療後群においてさらに低い値を示し、糖負荷によって逆に増加がみられたことは糖負荷による transaminase 値測定が膀胱癌の治療効果の判定上大きな意味をもつものではないといえる成績である。結局 Mustea も述べているように、糖負荷による transaminase 値の追求は静的状態での観察に比しやや有意義の限界を上昇させるものとはなってもやはり限定された価値しかもちえない。糖負荷に伴う各種生化学値の変動を組み合わせることによって、診断をより確実にする手段になりうると思われる。

IV 結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した膀胱癌患者において治療前後の血清 cholinesterase 値、transaminase 値 (GOT, GPT) を測定、さらに糖を負荷した場合の各値の変動を48時間にわたって追求し次の結果を得た。

1) 未治療膀胱癌群の ChE の値の平均は 0.63 Δ pH で、対照群の 0.87 Δ pH に比較して有意に低い値であった ($P < 0.05$)。異常値を示した症例の割合は膀胱癌群で19.5%，対照群では6%と膀胱癌群に比較的多くみられた。

病変の進展度との関係では low stage 群で 0.72 Δ pH、high stage 群で 0.58 Δ pH と進行群では非進行群に比し有意に低い値を示した ($P < 0.05$)。

組織学的悪性度との関係では low grade 群では 0.69 Δ pH、high grade 群 0.60 Δ pH と後者がやや低い値を示した。

2) 未治療膀胱癌群の GOT の平均は 23.0 KU/ml で、対照群のそれは 25.1 KU/ml であり、GPT の平均は膀胱癌群で 18.1 KU/ml、対照群で 19.8 KU/ml であった。また異常高値を示した症例数の割合は GOT、GPT とともに低く、両群の間に差はみられなかった。異常低値を示した割合は GOT で膀胱癌群14.7%，対照群で5.5%で膀胱癌群にやや多くみられた。GPT では両群の間にほとんど差はみられなかった。

3) 糖負荷によって未治療膀胱癌群の ChE 値は対照群と同様に明らかな変動がみられなかった。症例別

に検討しても、48時間後の値が負荷前に比較して20%以上変動した症例数は両群の間で有意の差を見いだしえなかった。

病変の進展度により low stage 群, high stage 群に分けて検討しても、また悪性度により low grade, high grade 群に分けて検討しても両群の間に差がみられなかった。

膀胱癌根治的治療後群においても治療前群, 対照群と同様に糖負荷による ChE 値の変動はみられなかった。

4) 糖負荷によって GOT 値は膀胱癌群, 対照群ともに大きな変動がみられなかった。症例別にみて48時間後の値が20%以上変動した症例数は両群の間に有意の差がみられなかった。

病変の進展度との関係で検討してみると、平均値で low stage 群では糖負荷による変動がみられなかったが、high stage 群では糖負荷によりやや上昇する傾向がみられた。悪性度との関係でみるとやはり low grade 群に比して high grade 群ではやや上昇傾向がみられた。

膀胱癌の根治的治療後群においては未治療群, 対照群と同様に糖負荷による変動がみられなかった。

5) 糖負荷によって GPT 値は膀胱癌群, 対照群ともに軽度の増加傾向を認めたが有意の変動ではなかった。症例別にみて48時間後の値が20%以上変動した症例数は両群の間に有意の差がみられなかった。病変の進展度との関係で検討してみると、low stage 群に比し high stage 群では糖負荷によりやや上昇する傾向を認めたが有意ではなかった。悪性度との関係でみると low grade 群, high grade 群ともに糖負荷によりやや上昇傾向がみられた。膀胱癌根治的治療後群においても糖負荷による値の変動は明らかでなかった。

稿を終るにあたり恩師仁平寛巳教授のご校閲を感謝するとともに、終始ご指導賜わつ石部助教および教室員各位に厚くお礼申し上げます。なお本論文の要旨は第61回, 第62回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Warburg, O. & Christian, W.: *Biochem. Z.*, **314**: 399, 1943.
- 2) Mider, G. B.: *Cancer Res.*, **11**: 821, 1951.
- 3) 宇尾野公義: *日本臨床*, **31**: 1802, 1973.
- 4) La Due, J. S. et al.: *Science*, **120**: 497, 1954.

- 5) Lieberman, J. et al.: *Ann. Int. Med.*, **46**: 485, 1957.
- 6) 森 浩一: *泌尿紀要*, **22**: 377, 1976.
- 7) Iatron: *Technical Bulletin No. 505*, Sigma Co. St. Louis, 1965.
- 8) 柴田 進: *最新医学*, **16**: 2, 1961.
- 9) 黒瀬均二: *生物物理化学*, **16**: 51, 1971.
- 10) 黒瀬均二: *生物物理化学*, **16**: 59, 1971.
- 11) 高橋 浩, 柴田 進: *医学と生物学*, **20**: 96, 1951.
- 12) Michel, H. D.: *J. Lab. & Clin. Med.*, **34**: 1564, 1949.
- 13) Strehler, E. und Meyer, H.: *Helv. Med. Acta*, **19**: 555, 1952.
- 14) Vorhaus, L. J. & Kark, R. M.: *Am. J. Med.*, **14**: 707, 1953.
- 15) Westone, H. J. et al.: *Ann. Int. Med.*, **52**: 102, 1960.
- 16) Williams, H. M. et al.: *Gastroenterology*, **33**: 58, 1957.
- 17) 斎藤達雄・大平貞雄: *医学のあゆみ*, **56**: 230, 1966.
- 18) 菅原貴子: *抗酸菌病研究雑誌*, **23**: 195, 1971.
- 19) Mustea, I.: *Clin. Chim. Acta*, **24**: 453, 1969.
- 20) 沼野 徹: *日外会誌*, **68**: 1443, 1967.
- 21) 川野四郎・ほか: *西日泌尿*, **32**: 210, 1970 (日泌第21回西日本連合地方会, 長崎市, 1969)
- 22) Reitman, S. and Frankel, S.: *Am. J. Clin. Path.*, **28**: 56, 1957.
- 23) 玄番昭夫・ほか: *医学のあゆみ*, **44**: 616, 1963.
- 24) 鈴木 宏: *日本臨床*, **31**: 1752, 1973.
- 25) Shinsky, M. & Sherry, S.: *Arch. Int. Med.*, **99**: 556, 1957.
- 26) West, M. & Zimmerman, H. J.: *Arch. Int. Med.*, **102**: 103, 1958.
- 27) Dyer, H. M. et al.: *Cancer Res.*, **21**: 1522, 1961.
- 28) Brindley, C. O.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **3**: 212, 1961.
- 29) Mustea, I.: *Clin. Chim. Acta*, **22**: 201, 1968.
- 30) C. Hoch-Ligeti.: *Cancer*, **15**: 818, 1962.

(1976年4月1日迅速掲載受付)